

## Радионуклидные методы в диагностике амилоидоза сердца

Владимир Борисович Сергиенко, Сергей Николаевич Терещенко, Алексей Аркадьевич Аншелес\*, Игорь Витальевич Жиров, Альфия Ахатовна Сафиуллина

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии  
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Золотым стандартом в диагностике амилоидоза сердца остается гистологический анализ эндомиокарда. Учитывая ограничения этого подхода, существует потребность в неинвазивных методиках диагностики амилоидоза сердца. Изменения миокарда, видимые при эхокардиографии и магнитной резонансной томографии, зачастую неспецифичны. В последнее время появились новые возможности методов радионуклидной диагностики в стратификации риска и оценке прогноза больных с амилоидозом сердца. В течение последних двух десятилетий разрабатывались различные классы радиофармпрепаратов на основе соединений, тропных к компонентам амилоидных инфильтратов. В данной работе описываются современные возможности и перспективы методов ядерной медицины при амилоидозе сердца, в том числе остеотропной и нейротропной скинтиграфии, однофотонной и позитронной эмиссионной томографии.

**Ключевые слова:** амилоидоз сердца, радионуклидная диагностика, AL-амилоидоз, AA-амилоидоз, ATTR-амилоидоз, AA NF-амилоидоз, мета-йод-бензил-гуанидин, однофотонно-эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография.

**Для цитирования:** Сергиенко В.Б., Терещенко С.Н., Аншелес А.А., Жиров И.В., Сафиуллина А.А. Радионуклидные методы в диагностике амилоидоза сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):94-100. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-94-100

### Nuclear Imaging in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis

Vladimir B. Sergienko, Sergey N. Tereshchenko, Alexey A. Ansheles\*, Igor V. Zhiron, Alfiya A. Safiullina  
National Medical Research Center of Cardiology, Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Histological analysis of endomyocardial tissue is still the gold standard for the diagnosis of cardiac amyloidosis but has its limitations. Accordingly, there is a need for noninvasive techniques to cardiac amyloidosis diagnostics. Echocardiography and magnetic resonance imaging can show characteristics which may not be very specific for cardiac amyloid. Recently, new opportunities of nuclear imaging in risk stratification and assessment of prognosis for patients with cardiac amyloidosis have appeared. During the last two decades different classes of radiopharmaceuticals have been developed based on compounds tropic to the components of amyloid infiltrates. In this paper we describe the current possibilities and perspectives of nuclear medicine techniques in patients with cardiac amyloidosis, including osteotropic and neurotropic scintigraphy, single-photon and positron emission tomography.

**Keywords:** cardiac amyloidosis, radionuclide diagnostics, AL-amyloidosis, AA-amyloidosis, ATTR- amyloidosis, AANF- amyloidosis, meta-iodobenzyl guanidine, single photon emission computerized tomography, positron emission tomography.

**For citation:** Sergienko V.B., Tereshchenko S.N., Ansheles A.A., Zhiron I.V., Safiullina A.A. Nuclear Imaging in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):94-100. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-94-100

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): a.ansheles@gmail.com

### Введение

Амилоидоз – группа заболеваний с совершенно разным патогенезом, при которых в тканях происходит образование и отложение специфического белково-полисахаридного комплекса – амилоида [1-5]. Приобретенный амилоидоз с моноклональными легкими цепями иммуноглобулинов в качестве белков-предшественников амилоида (AL-амилоидоз), ранее известный как первичный амилоидоз, является наиболее частой формой системного амилоидоза. Он вызывается появлением в плазме крови и отложением в самых разных тканях организма аномальных легких

цепей иммуноглобулинов, синтезируемых малигнизированными плазмócитами и лечится химиотерапевтически [1].

В дифференциальной диагностике данной формы амилоидоза требуется исключение реактивного системного амилоидоза, при котором белком-предшественником является амилоид А (или АА-амилоидоз), ранее называемый вторичным амилоидозом. Он вызывается гиперсекрецией печенью белка острой фазы альфа-глобулина в ответ на любое хроническое воспаление. Этот процесс развивается наиболее часто при ревматоидном артрите, болезни Бехтерева, бронхоэктатической болезни, хроническом остеомиелите, туберкулезе, лепре и ряде других заболеваний с длительным системным воспалительным ответом [2-3].

Received / Поступила: 07.06.2017

Accepted / Принята в печать: 19.07.2017

Кроме этого, существуют наследуемые формы системного амилоидоза, при которых амилоид является производным от транстиретиона, аполипопротеина А-I, лизоцима или  $\alpha$ -цепей фибриногена А. Все эти формы являются аутомно-доминантными наследственными заболеваниями, встречаются достаточно редко, и легко определяются при изучении семейного анамнеза. В последние годы клиницисты выделяют также отдельные подтипы транстиретинового амилоидоза (ATTR) – мутантный и дикий типы. Наконец, описаны изолированный амилоидоз предсердий или AANF-амилоидоз, при котором амилоид развивается из предсердного натрийуретического фактора, и так называемый «финский амилоидоз», связанный с мутациями в системе белка джелсолина [1-4]. Под часто встречающимся в отечественной и зарубежной литературе термином «старческий амилоидоз» скрываются дикий системный ATTR-амилоидоз и AANF-амилоидоз [4].

Таким образом, как предрасполагающие факторы, так и клиническая картина при этих состояниях может быть совершенно различной. Для нас, как для кардиологов, наибольшую значимость представляют формы амилоидоза, сопровождающиеся поражением сердца.

### **Поражение сердца при амилоидозе**

Поражение сердца наиболее типично для AL-амилоидоза (при котором более чем у трети больных при аутопсии выявляют отложение специфического белка) [3]. Следует отметить, что наличие и тяжесть патоморфологических изменений далеко не всегда коррелирует с клинической симптоматикой. AA-амилоидоз ведет к поражению сердца приблизительно в 5% случаев. ATTR-амилоидоз ассоциирован с тяжелым поражением сердца в каждом четвертом случае, при данной форме амилоидоза часто развиваются значимые нарушения проводимости – у половины пациентов при поражении сердца отмечаются сердечная недостаточность высоких функциональных классов или отмечается внезапная сердечная смерть [1,2]. Старческий амилоидоз в зависимости от формы может быть ассоциирован либо с инфильтрацией миокарда предсердий, либо с развитием тяжелой рестриктивной кардиомиопатии [3].

Следует отметить, что хотя при амилоидозе могут поражаться все структуры сердца – миокард, перикард, эндокард, коронарные сосуды любого диаметра, все клинические проявления можно разделить на четыре основные оси симптомов [3]:

1) рестриктивная кардиомиопатия. Классическая форма поражения сердца при амилоидозе, характеризующаяся значимой ригидностью миокарда и его перегрузкой давлением. В дифференциальной диаг-

ностике требуется исключение констриктивного перикардита;

2) сердечная недостаточность с нарушением систолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ). Обычно развивается в далеко зашедших случаях амилоидного поражения сердца. При данной форме достаточно типичным является поражение коронарных сосудов дистального русла с клиническими признаками микроваскулярной стенокардии;

3) нарушения сердечной проводимости. Проявляются различными блокадами и аритмиями. Внезапная сердечная смерть вследствие подобных изменений является лидирующей причиной смертельного исхода.

4) ортостатическая гипотензия. Связана со специфическим поражением вегетативной нервной системы. При наличии синкопальных состояний требуется более агрессивное ведение пациента, так как это – независимый предиктор неблагоприятного клинического исхода

Отечественными авторами также выделяются и другие формы поражения сердца при амилоидозе – фенотип гипертрофической кардиомиопатии, сочетание признаков гипертрофии, рестрикции и тяжелой систолической дисфункции, а также амилоидоз сердца с минимальными структурно-функциональными изменениями [4].

### **Диагностика амилоидоза сердца**

Основным методом подтверждения амилоидоза сердца остается гистологический анализ эндомиокардиального биоптата. Тип амилоида устанавливают при лазерной микродиссекции с последующим протеомным анализом методом масс-спектрометрии [6]. В частности, важно дифференцировать ATTR- и AL-амилоидоз, поскольку тактика лечения при этих двух типах принципиально разная (при ATTR – трансплантация печени, при AL – химиотерапия). Среди неинвазивных исследований миокарда к настоящему времени уже показана роль методов эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ), которые позволяют визуализировать утолщение стенок желудочков, а также выявлять нарушения систолической и диастолической функции. Кроме того, при МРТ сердца снижение интенсивности сигнала от миокарда в сочетании с поздним усилением сигнала от субэндокарда после введения гадолиния (из-за наличия амилоидных отложений) может помочь отличить амилоидоз сердца от других кардиомиопатий [7]. Два основных недостатка анатомических методов визуализации – низкая специфичность (многие другие заболевания миокарда при Эхо-КГ и МРТ могут выглядеть схожим образом) и возможность визуализации только значимых изменений при выраженном

процессе, в то время как именно ранняя диагностика способствует эффективности терапии системного амилоидоза.

### **Радионуклидная диагностика амилоидоза**

Радионуклидная диагностика предлагает универсальную парадигму неинвазивной визуализации – отслеживание кинетики и динамики *in vivo* селективных биохимических соединений с использованием радиоактивной метки. За последние 20 лет было предпринято множество попыток создания радиофармпрепаратов (РФП) на основе соединений, тропных к компонентам амилоидных инфильтратов. Многие из этих попыток, несмотря на определенные теоретические предпосылки, на практике оказались не вполне удачными. Так, меченый йодом-123 сывороточный амилоид-Р (SAP) при внутривенном введении в целом отражал вовлечение при системном амилоидозе селезенки, печени, почек, костного мозга с достаточно высокой чувствительностью. Интенсивность накопления <sup>123</sup>I-SAP в участках отложения амилоида указывала на более широкое распространение амилоидоза, чем предполагалось по другим клинико-лабораторным данным [8]. При этом данный РФП парадоксальным образом не накапливался именно в миокарде, а также при наследственной форме ATTR-амилоидоза. Авторы предположили, что это связано с большой молекулярной массой частиц РФП [8]. Ряд других потенциально перспективных РФП, в том числе, <sup>99m</sup>Tc-апротинин (ингибитор сериновых протеаз) и меченые антитела, вырабатываемые против общего эпитопа амилоидных фибрилл, также не позволили визуализировать миокардиальный амилоид.

В настоящее время перспективы сохраняются у ряда других классов РФП. Среди них – меченные техницием-99m остеотропные дифосфонаты, а также нейротропный препарат мета-йод-бензил-гуанидин (МИБГ), меченный <sup>123</sup>I для сцинтиграфии и однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ). Для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) используются некоторые соединения, меченные <sup>11</sup>C и <sup>18</sup>F, которые ранее использовались для других целей, но продемонстрировали также и способность связываться с некоторыми компонентами амилоида.

Накопление в амилоиде меченных производных фосфатов, первоначально синтезированных в качестве остеотропных агентов, было впервые обнаружено на примере <sup>99m</sup>Tc-дифосфоната еще в 1977 г. После этого были созданы несколько более удачных РФП, а именно – <sup>99m</sup>Tc-пирофосфат (РҮР), наиболее широко используемый в России, и несколько производных дифосфонатов: <sup>99m</sup>Tc-метилен-дифосфонат (МДР), <sup>99m</sup>Tc-гидрокси-метилен-дифосфонат (НДР) и

<sup>99m</sup>Tc-3,3-дифосфоно-1,2-пропано-карбоксилат (DPD), используемые в основном в Европе. Среди них наиболее изучен в качестве маркера амилоидоза сердца <sup>99m</sup>Tc-DPD. В исследованиях с DPD было показано, что его накопление в миокарде специфично для ATTR-амилоидоза. При AL-амилоидозе оно отмечается лишь у трети пациентов и характеризуется меньшей интенсивностью включения, а при онкологических заболеваниях оно отсутствует [9,10]. Механизм такой избирательности до конца не изучен, ее можно частично объяснить различным количеством ионов кальция, доступных для связывания с РФП у этих двух типов амилоида. DPD также накапливается в миокарде у пациентов-носителей мутаций TTR, причем, задолго до того, как удастся диагностировать изменения по данным Эхо-КГ и ЭКГ [11]. Интенсивность захвата и индекс задержки РФП в миокарде имеют корреляцию с такими анатомическими признаками тяжести амилоидоза, как утолщение стенок и дисфункция ЛЖ, а также имеют прогностическое значение в плане развития сердечно-сосудистых осложнений [12]. Кроме того, при использовании режима ОЭКТ с <sup>99m</sup>Tc-DPD удалось обнаружить, что амилоид при ATTR-амилоидозе откладывается также и в скелетных мышцах, что на планарных изображениях может приводить к маскированию накопления в костной системе [13].

<sup>99m</sup>Tc-HDP показывает сравнимую с DPD диагностическую точность в выявлении амилоидоза сердца. Этот РФП использовался в исследовании Glaudemans и соавт. у пациентов с ATTR-амилоидозом в различных фазах заболевания: у носителей TTR-мутаций, у пациентов с установленным заболеванием по данным Эхо-КГ, и у пациентов с высокой вероятностью заболевания без подтверждения по данным Эхо-КГ. Высокое накопление HDP отмечалось у всех пациентов из второй категории и у 42% пациентов из третьей категории [14].

<sup>99m</sup>Tc-РҮР вызывает повышенный интерес в связи с тем, что этот РФП широко доступен в России, и с ним выполняется большая часть остеосцинтиграфических исследований в онкологии. Несколько ключевых исследований возможностей этого РФП в диагностике амилоидоза сердца было выполнено в 1980-х годах. По их результатам сложилось устойчивое мнение, что РҮР имеет недостатки, не позволяющие рекомендовать его в качестве рутинного метода диагностики амилоидоза сердца, в связи с переменной чувствительностью, недостаточной чувствительностью в дифференциации типа амилоида на ранних стадиях, и невозможностью количественной оценки накопления РФП в миокарде для выработки пограничных диагностических значений [15]. Однако недавно были представлены новые данные, которые могут возродить

интерес к этому РФП в качестве маркера амилоидоза сердца. В частности, в исследовании Yamamoto с соавт. был предложен количественный параметр RYP-score, представляющий собой отношение интенсивностей счета миокард/полость ЛЖ. С его помощью удалось достичь чувствительности 84,6% и специфичности 94,5% в дифференциальной диагностике пациентов с сердечной недостаточностью, вызванной амилоидозом или другими причинами [16]. Затем в исследовании Bokhari был предложен метод ОЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -RYP с полуколичественной визуальной оценкой отношения интенсивности счета миокард/кости с введением поправки на фон от контралатеральной стороны. Такой подход, по мнению авторов, позволяет дифференцировать ATTR и AL-амилоидоз с большей точностью [17].

ПЭТ/КТ обладает известными преимуществами перед ОЭКТ – улучшенной разрешающей способностью и более широкими возможностями количественных измерений, однако при амилоидозе роль ПЭТ/КТ по-прежнему ограничена. К настоящему времени доступно лишь несколько исследований с четырьмя различными РФП. Наиболее естественной выглядит попытка выявления потенциальных возможностей самого популярного РФП для ПЭТ –  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Этот РФП имеет известную ценность при визуализации амилоида в других органах, однако для оценки вовлечения сердца при системном амилоидозе он оказался бесполезным [18]. Другие два РФП –  $^{11}\text{C}$ -PiB (Pittsburgh compound B) и  $^{18}\text{F}$ -флорбетапир, изначально синтезированные для визуализации бета-амилоида в головном мозге при болезни Альцгеймера. По данным Antoni и соавт. у больных AL- и ATTR-амилоидозом, в отличие от контрольной группы,  $^{11}\text{C}$ -PiB накапливается в миокарде, с гетерогенным распределением, при этом не было получено связи между накоплением PiB и миокардиальным кровотоком по данным ПЭТ с  $^{11}\text{C}$ -ацетатом [19]. Аналогичные результаты были получены в работе Dorbala и соавт. с  $^{18}\text{F}$ -флорбетапиром, при этом с данным РФП удается дифференцировать AL- и ATTR-амилоидоз по индексу задержки. Недостатком этого подхода является необходимость проведения динамического исследования в течение 1 ч с последующими трудоемкими расчетами [20]. Также имеется единственный успешный случай визуализации амилоидоза сердца с помощью  $^{11}\text{C}$ -BF-227, использовавшегося ранее в качестве неспецифического маркера болезни Альцгеймера и демениции с тельцами Леви [21].

Важную роль в патогенезе амилоидоза сердца занимают нарушения проводимости и аритмии. Возможны обмороки вследствие брадикардии, вызванной амилоидной инфильтрацией проводящей системы, а также вследствие гипотензии, вызванной

автономной нейропатией. Электромеханическая диссоциация, и, в меньшей мере, желудочковые аритмии являются основными причинами внезапной сердечной смерти при амилоидозе сердца [22]. Это обуславливает важнейшую роль нейротропных исследований миокарда в визуализации амилоидоза сердца, в частности с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ [23,24]. Сцинтиграфия и ОЭКТ с данным РФП уже широко зарекомендовала себя как метод оценки прогноза пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, в особенности, связанными с повышенным риском внезапной сердечной смерти [25,26]. Основными количественными параметрами, позволяющими оценивать тяжесть глобальной адренергической денервации миокарда, являются отношение интенсивностей счета миокард/средостение (HMR) и скорость вымывания РФП в течение 4 ч (WR) [27,28]. Локальные нарушения симпатической иннервации миокарда выявляются при использовании режима ОЭКТ, с последующим построением полярных карт ЛЖ, аналогично таковым при перфузионной ОЭКТ миокарда [29,30]. Считается, что зоны локального нарушения включения МИБГ в миокард ЛЖ являются потенциально аритмогенными. Сочетание нейротропного и перфузионного исследования предоставляет дополнительную информацию, поскольку симпатическая нервная ткань более чувствительна к ишемии, чем кардиомиоциты. Несовпадение (mismatch) карт иннервации и перфузии связано с более тяжелыми электрофизиологическими нарушениями и наличием потенциально фатальных зон аритмогенеза [31,32]. Кроме того, радионуклидная оценка клеточной перфузии позволяет визуализировать диффузные нарушения микроциркуляции у этих пациентов [33-35]. Это важно в связи с тем, что участки ишемии, вызванные отложениями амилоида, могут быть крайне тяжело идентифицируемой причиной загрудинных болей [36]. Однако в большинстве случаев с помощью сцинтиграфии или ПЭТ указанные явления обнаруживают задолго до появления Эхо-КГ и ЭКГ-признаков. Аналогичным образом при амилоидозе сердца использование  $^{123}\text{I}$ -МИБГ позволяет установить раннюю денервацию сердца до того, как отложение амилоида приведет к видимым признакам сердечной недостаточности [37].

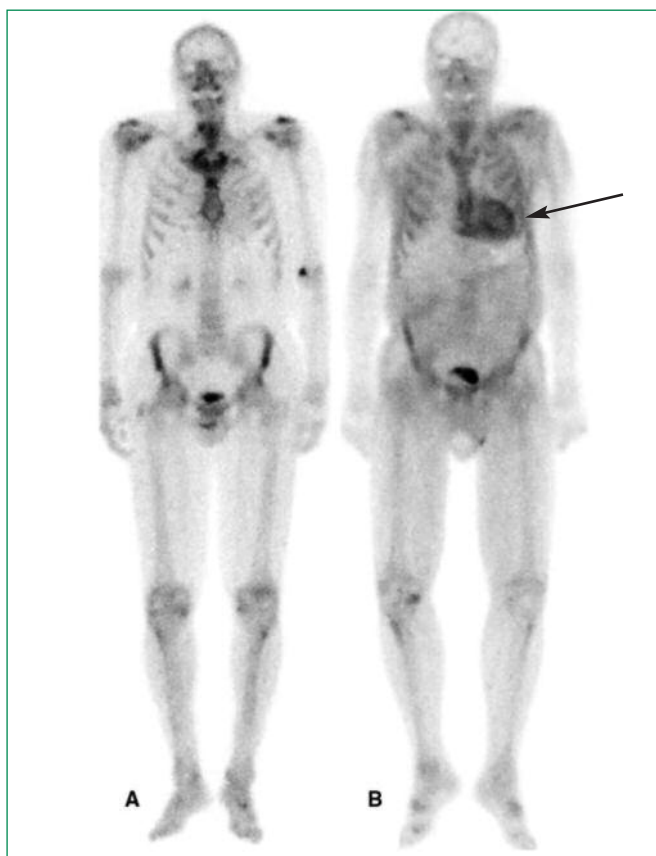
Наиболее изучены возможности радионуклидных методов с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ у пациентов с наследственной формой ATTR-амилоидоза с полинейропатией. Метод позволяет проводить оценку прогрессирования денервации миокарда, в том числе, на фоне терапевтических мероприятий, в частности – после трансплантации печени [38,39]. Недавние исследования показали, что низкое отношение сердце/средостение (H/M) на отсроченных МИБГ-изображениях является независимым предиктором общей смертности у

**Table 1. The most frequently used radiopharmaceuticals for imaging cardiac amyloidosis based on clinical problems**  
Таблица 1. Обзор наиболее часто используемых РФП для визуализации амилоидоза сердца исходя из клинических задач

Клиническая задача	Дифосфонаты (ОЭКТ)		РФП для ПЭТ		<sup>123</sup> I-МИБГ (ОЭКТ)
	<sup>99m</sup> Tc-DPD/ MDP/HDP	<sup>99m</sup> Tc-PYP	<sup>18</sup> F- флорбетапир	<sup>11</sup> C-PiB	
Субстрат	Миокардиальный амилоид		Бета-амилоид		Симпатические терминалы миокарда
Инфильтрация мягких тканей	+	?	+	+	-
Инфильтрация миокарда	+++	++	++ (?)	++ (?)	-
Раннее поражение миокарда	+++	?	?	?	+
Дифференциация ATTR/AL	+++	++	++ (?)	-	-
Симпатическая денервация миокарда	-	-	-	-	++
Количественная оценка амилоидного бремени	++	+	?	?	-
Ответ на терапию	+	?	?	?	?
Оценка прогноза	++	?	?	?	+

ОЭКТ – однофотонно-эмиссионная компьютерная томография, РФП – радиофармпрепарат, ПЭТ – позитронная эмиссионная томография, DPD – дифосфоно-1,2-пропано-карбоксилловая кислота, MDP – метилен-дифосфонат, HDP – гидроксид-метилен-дифосфонат, PYP – пиррофосфат, PiB – Pittsburgh compound B

"-" – не применяется, "+" применяется иногда, "++" применяется часто, "+++ применяется в первую очередь, "?" – доказательная база использования недостаточна



**Figure 1. Accumulation of <sup>99m</sup>Tc-HDP in amyloidosis:**  
A – there is no accumulation in the myocardium for AL-amyloidosis; B – there is an intensive accumulation of HDP in the myocardium with ATTR-amyloidosis (arrow)

**Рисунок 1. Распределение <sup>99m</sup>Tc-HDP при амилоидозе:**  
A – при AL-амилоидозе накопление в миокарде отсутствует; B – при ATTR-амилоидозе отмечается интенсивное накопление HDP в миокарде (стрелка)

пациентов с ATTR-амилоидозом [40]. Аналогичные данные были получены в единичном исследовании у пациентов с AL-амилоидозом [41].

### Заключение

Таким образом, методы радионуклидной диагностики с различными РФП оказываются полезными в диагностике, оценке тяжести и прогноза амилоидоза сердца (табл. 1). Помимо вышеописанных методов визуализации компонентов амилоида или вызванной амилоидозом денервации миокарда определенную пользу приносят перфузионные исследования. Учитывая возможное течение амилоидоза по типу рестриктивной кардиомиопатии, диагностика диастолической дисфункции также является важной клинической задачей, с которой успешно справляется метод радионуклидной вентрикулографии (MUGA) [42].

Диагностические перспективы радионуклидных методов при амилоидозе сердца связаны с несколькими направлениями. Одно из них – количественная оценка объема амилоида в организме («амилоидного бремени»). С этой целью предпринимаются попытки стандартизировать отношения интенсивностей счета сердце/фон и сердце/черепа при исследовании с мечеными фосфонатами, что необходимо для оценки нескольких исследований в динамике (рис. 1) [14]. Большие надежды возлагаются на гибридные методы визуализации, в особенности – ПЭТ/МРТ. Так, задержка РФП в зонах отсроченного субэндокардиального контрастирования при МРТ с гадолинием или при бесконтрастном T1-картировании позволяет увеличить положительную предсказательную ценность

диагностики амилоидоза сердца [43]. Не менее важным является потенциальный симбиоз методов ядерной диагностики и протеомики. В различных типах амилоида происходит регуляция множества белков, поэтому изучение их взаимодействий может оказать большую помощь в создании новых РФП, тропных к определенным амилоидным белкам [44]. Более специфичная радионуклидная визуализация поможет решить основные клинические задачи при амилоидозе сердца: раннее выявление заболевания и мониторинг

эффективности лечения, а также будет способствовать более глубокому пониманию этого заболевания в целом.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

- Lachman H., Booth D., Booth S., et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med.* 2002;346:1786-91. doi: 10.1001/archinte.166.17.1805.
- Shah K.B., Inoue Y., Mehra M.R. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1805-13. doi: 10.1001/archinte.166.17.1805.
- Chapter 65. The Dilated, Restrictive, and Infiltrative Cardiomyopathies. In: Mann D., Zipes D., Libby P., Bonow R. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Saunders; 2015.
- Blagova O.V., Nedostup A.V., Sedov V.P., et al. Clinical masks of amyloidosis with the heart involvement: modern diagnostic issues. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;2(142):68-79. (In Russ.) [Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П., и др. Клинические маски амилоидоза с поражением сердца: особенности диагностики на современном этапе. *Российский Кардиологический Журнал.* 2017;2(142):68-79]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-2-68-79.
- Zdanova E.A., Rameev V.V., Moiseev S.V., et al. Cardiac amyloidosis. *Klinicheskaja Farmakologija i Terapija.* 2011;20(5):44-50 (In Russ.) [Жданова Е.А., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В., и др. Амилоидоз сердца. *Клиническая Фармакология и Терапия.* 2011;20(5):44-50].
- Vrana J.A., Gamez J.D., Madden B.J., et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood.* 2009;114(24):4957-9. doi: 10.1182/blood-2009-07-230722.
- Zhao L., Tian Z., Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:129. doi: 10.1186/s12872-016-0311-6.
- Hazenbergh B.P., van Rijswijk M.H., Piers D.A., et al. Diagnostic performance of <sup>123</sup>I-labeled serum amyloid P component scintigraphy in patients with amyloidosis. *Am J Med.* 2006;119(4):e315-24. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.08.043.
- Perugini E., Guidalotti P.L., Salvi F., et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using <sup>99m</sup>Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):1076-84. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073.
- Rapezzi C., Quarta C.C., Guidalotti P.L., et al. Usefulness and limitations of <sup>99m</sup>Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(3):470-8. doi: 10.1007/s00259-010-1642-7.
- Longhi S., Guidalotti P.L., Quarta C.C., et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with <sup>99m</sup>Tc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(5):531-2. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.03.004.
- Rapezzi C., Quarta C.C., Guidalotti P.L., et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(6):659-70. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.03.016.
- Hutt D.F., Quigley A.M., Page J., et al. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging.* 2014;15(11):1289-98. doi: 10.1093/ehjci/jeu107.
- Glaudemans A.W.J.M., van Rheenen R.W.J., van den Berg M.P., et al. Bone scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis. *Amyloid.* 2014;21(1):35-44. doi: 10.3109/13506129.2013.871250.
- Janssen S., Piers D.A., van Rijswijk M.H., et al. Soft-tissue uptake of <sup>99m</sup>Tc-diphosphonate and <sup>99m</sup>Tc-pyrophosphate in amyloidosis. *Eur J Nucl Med.* 1990. 16(8-10): 663-670. doi: 10.1007/bf00998166.
- Yamamoto Y., Onoguchi M., Haramoto M., et al. Novel method for quantitative evaluation of cardiac amyloidosis using <sup>201</sup>TlCl and <sup>99m</sup>Tc-PYP SPECT. *Ann Nucl Med.* 2012;26(8):634-43. doi: 10.1007/s12149-012-0627-y.
- Bokhari S., Castano A., Pozniakoff T., et al. <sup>99m</sup>Tc-Pyrophosphate Scintigraphy for Differentiating Light-Chain Cardiac Amyloidosis From the Transthyretin-Related Familial and Senile Cardiac Amyloidosis. *Circulation: Cardiovascular Imaging.* 2013;6(2):195-201. doi: 10.1161/circimaging.112.000132.
- Glaudemans A.W.J.M., Slart R.H.J.A., Noordzij W., et al. Utility of <sup>18</sup>F-FDG PET(CT) in patients with systemic and localized amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(7):1095-101. doi: 10.1007/s00259-013-2375-1.
- Antoni G., Lubberink M., Estrada S., et al. In vivo visualization of amyloid deposits in the heart with <sup>11</sup>C-PIB and PET. *J Nucl Med.* 2013;54(2):213-20. doi: 10.2967/jnumed.111.102053.
- Dorbala S., Vangala D., Semer J., et al. Imaging cardiac amyloidosis: a pilot study using <sup>18</sup>F-florbetapir positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(9):1652-62.
- Furukawa K., Ikeda S., Okamura N., et al. Cardiac Positron-Emission Tomography Images With an Amyloid-Specific Tracer in Familial Transthyretin-Related Systemic Amyloidosis. *Circulation.* 2012;125(3):556-7. doi: 10.1007/s00259-014-2787-6.
- Falk R.H., Rubinov A., Cohen A.S. Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3(1):107-13. doi: 10.1016/s0735-1097(84)80436-2.
- Sergienko V. B., Ansheles A. A. *Radionuclide diagnosis neurotropic radiopharmaceuticals.* Moscow: Infra-M; 2014. (In Russ.) [Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика с нейротропными радиофармпрепаратами. М.: Инфра-М; 2014]. 10.12737/1402.
- Shvaley V. N., Reutov V. P., Sergienko V. B., et al. Mechanisms of development of cardiovascular diseases in age-related disorders of the nervous system. *Kazanskij Medicinskij Zhurnal.* 2016;97(4):598-606. (In Russ.) [Швалева В.Н., Реутов В.П., Сергиенко В.Б., и др. Механизмы развития кардиологических заболеваний при возрастных нарушениях состояния нервной системы. *Казанский Медицинский Журнал.* 2016;97(4):598-606].
- Lishmanov Yu.V., Yefimova, I.Yu., Chernov V.I., et al. Scintigraphy as a tool of diagnosis, prevention and monitoring of cardiac disease treatment. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal.* 2007;22(3):74-7. (In Russ.) [Лишманов Ю.В., Ефимова И.Ю., Чернов В.И., и др. Сцинтиграфия как инструмент диагностики, прогнозирования и мониторинга лечения болезней сердца. *Сибирский Медицинский Журнал.* 2007;22(3):74-7].
- Ansheles A. A., Shigoleva Ya. V., Sergienko I. V., Tereshchenko S. N. SPECT myocardial perfusion and sympathetic innervation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2016;XII(1):24-33. (In Russ.) [Аншелес А.А., Шиголева Я.В., Сергиенко И.В., Терещенко С.Н. Особенности перфузии и симпатической иннервации миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиологический Вестник.* 2016;XII(1):24-33].
- Ansheles A. A., Sergienko V.B. Standardization of <sup>123</sup>I-meta-iodobenzyl guanidine cardiac neurotropic scintigraphy and single-photon emission tomography. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii.* 2016;97(3):173-80. (In Russ.) [Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Вопросы стандартизации метода нейротропной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной томографии миокарда с <sup>123</sup>I-мета-йод-бензил-гуанидином. *Вестник Рентгенологии и Радиологии.* 2016;97(3):173-80].
- Jacobson A.F., Lombard J., Banerjee G., Camici PG. <sup>123</sup>I-MIBG Scintigraphy to predict risk for adverse cardiac outcomes in heart failure patients: Design of two prospective multicenter international trials. *Journal of Nuclear Cardiology.* 2009;16(1):113-21. doi: 10.1007/s12350-008-9008-2.
- Sergienko V.B., Ansheles A.A. *Radionuclide diagnosis in cardiology.* In: Chazov E.I., ed. *Manual of cardiology.* Volume 1. Moscow: Praktika; 2014: 571-612. (In Russ.) [Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика в кардиологии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Том 1. Москва: Практика; 2014: 571-612].
- Ansheles A.A. Specific features of interpretation of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography with computed tomographic absorption correction. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii.* 2014;(2):5-20. (In Russ.) [Аншелес А.А. Особенности интерпретации перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с компьютерно-томографической коррекцией поглощения. *Вестник Рентгенологии и Радиологии.* 2014;(2):5-20].
- Sasano T., Abraham M.R., Chang K.C., et al. Abnormal sympathetic innervation of viable myocardium and the substrate of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(23):2266-75. doi: 10.1016/j.jacc.2008.02.062.
- Sergienko V.B., Ansheles A.A. Tomographic methods in the assessment of myocardial perfusion. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii.* 2010;(3):10-4. (In Russ.) [Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Томографические методы в оценке перфузии миокарда. *Вестник Рентгенологии и Радиологии.* 2010;(3):10-4].
- Ansheles A.A., Sergienko V.B. Tomographic Modalities in Myocardial Perfusion Assessment in Ischemic Heart Disease Patients. *Radiacionnaja Onkologija i Jader'naja Medicina.* 2011;(2):77-83. (In Russ.) [Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Томографические методы оценки перфузии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. *Радиационная Онкология и Ядерная Медицина.* 2011;(2):77-83].

34. Ansheles A.A., Martirosyan L.A., Sergienko I.V., Sergienko V.B. New approaches to quantifying early disorders and perfusion inhomogeneity of the myocardium according to the data of single-photon emission computed tomography. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*. 2015;(5):17-26. (In Russ.) [Аншелес А.А., Мартиросян Л.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Новые подходы к количественной оценке начальных нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Вестник Рентгенологии и Радиологии*. 2015;(5):17-26].
35. Ansheles A.A., Khalikova E.I., Ryzhikova O.A. New method of quantifying myocardial perfusion impairments assessed with single-photon emission computed tomography. *Medical Physics*. 2016;69(1):46-53. (In Russ.) [Аншелес А.А., Халикова Э.И., Рыжикова О.А. Способ количественной оценки нарушений перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Медицинская Физика*. 2016;69(1):46-53].
36. Dorbala S., Vangala D., Bruyere J., et al. Coronary Microvascular Dysfunction Is Related to Abnormalities in Myocardial Structure and Function in Cardiac Amyloidosis. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(4):358-67. doi: 10.1016/j.jchf.2014.03.009.
37. Delahaye N., Dinanian S., Slama M.S., et al. Cardiac sympathetic denervation in familial amyloid polyneuropathy assessed by iodine-123 meta-iodobenzyl guanidine scintigraphy and heart rate variability. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1999;26(4):416-24. doi: 10.1007/s002590050406.
38. Delahaye N., Rouzet F., Sarda L., et al. Impact of Liver Transplantation on Cardiac Autonomic Denervation in Familial Amyloid Polyneuropathy. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(4):229-38. doi: 10.1097/01.md.0000232559.22098.c3.
39. Haagsma E.B., Van Gameren I.I., Bijzet J., et al. Familial amyloidotic polyneuropathy: long-term follow-up of abdominal fat tissue aspirate in patients with and without liver transplantation. *Amyloid*. 2007;14(3):221-6. doi: 10.1080/13506120701461368.
40. Coutinho M.C.A., Cortez-Dias N., Cantinho G., et al. Reduced Myocardial 123-Iodine Meta-iodobenzyl guanidine Uptake: A Prognostic Marker in Familial Amyloid Polyneuropathy. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(5):627-36. doi: 10.1161/circimaging.112.000367.
41. Hongo M., Urushibata K., Kai R., et al. Iodine-123 meta-iodobenzyl guanidine scintigraphic analysis of myocardial sympathetic innervation in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am Heart J*. 2002;144(1):122-9.
42. Pankova A.N., Zavadovsky K.V. Estimation of Dysfunction of the Heart's Right Ventricle at Patients with Pulmonary Embolism by Scintigraphy. *Medical Visualization*. 2009;(3):24-30. (In Russ.) [Заводовский К.В., Панькова А.Н. Сцинтиграфическая оценка дисфункции правого желудочка сердца у пациентов с тромбозом легочной артерии. *Медицинская Визуализация*. 2009;(3):24-30].
43. Karamitsos T.D., Piechnik S.K., Banypersad S.M., et al. Noncontrast T1 Mapping for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(4):488-97. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.11.013.
44. Di Silvestre D., Brambilla F., Mauri P.L. Multidimensional Protein Identification Technology for Direct-Tissue Proteomics of Heart. *Methods Mol Biol*. 2013;1005:25-38. doi: 10.1007/978-1-62703-386-2\_3.

*About the Authors:*

**Vladimir B. Sergienko** – MD, PhD, Professor, Head of Nuclear Medicine Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology

**Sergey N. Tereshchenko** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, Deputy General Director, National Medical Research Center of Cardiology

**Alexey A. Ansheles** – MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology

**Igor V. Zhiron** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology

**Alfiya A. Safiullina** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology

*Сведения об авторах:*

**Сергиенко Владимир Борисович** – д.м.н., профессор, руководитель отдела радионуклидной диагностики, НИИ кардиологии им А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

**Терещенко Сергей Николаевич** – д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им А.Л. Мясникова, зам. генерального директора НМИЦ кардиологии

**Аншелес Алексей Аркадьевич** – к.м.н., с.н.с., отдел радионуклидной диагностики, НИИ кардиологии им А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

**Жиров Игорь Витальевич** – д.м.н, в.н.с., отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, НИИ кардиологии им А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

**Сафиуллина Альфия Ахатовна** – к.м.н, м.н.с., отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, НИИ кардиологии им А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии